

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N° 173

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

LARGET-PIET (André)

De la Faculté de Médecine de Paris

Ancien Interne de l'Hôtel Dieu d'Angers

Ancien Prosecteur à l'École de Médecine d'Angers

Lauréat de l'École de Médecine : Prix Grimois (bactériologie) 1922

Croix de Guerre

Né à Nevers le 26 septembre 1897

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SYNDROME D'ERB GOLDFLAM

(MYASTHÉNIE PARALYTIQUE)

Considérations Cliniques, Anatomopathologiques, Pathogéniques

Président : Professeur NOBÉCOURT

ANGERS

IMPRIMERIE CENTRALE

15, RUE DE LA ROE, 15

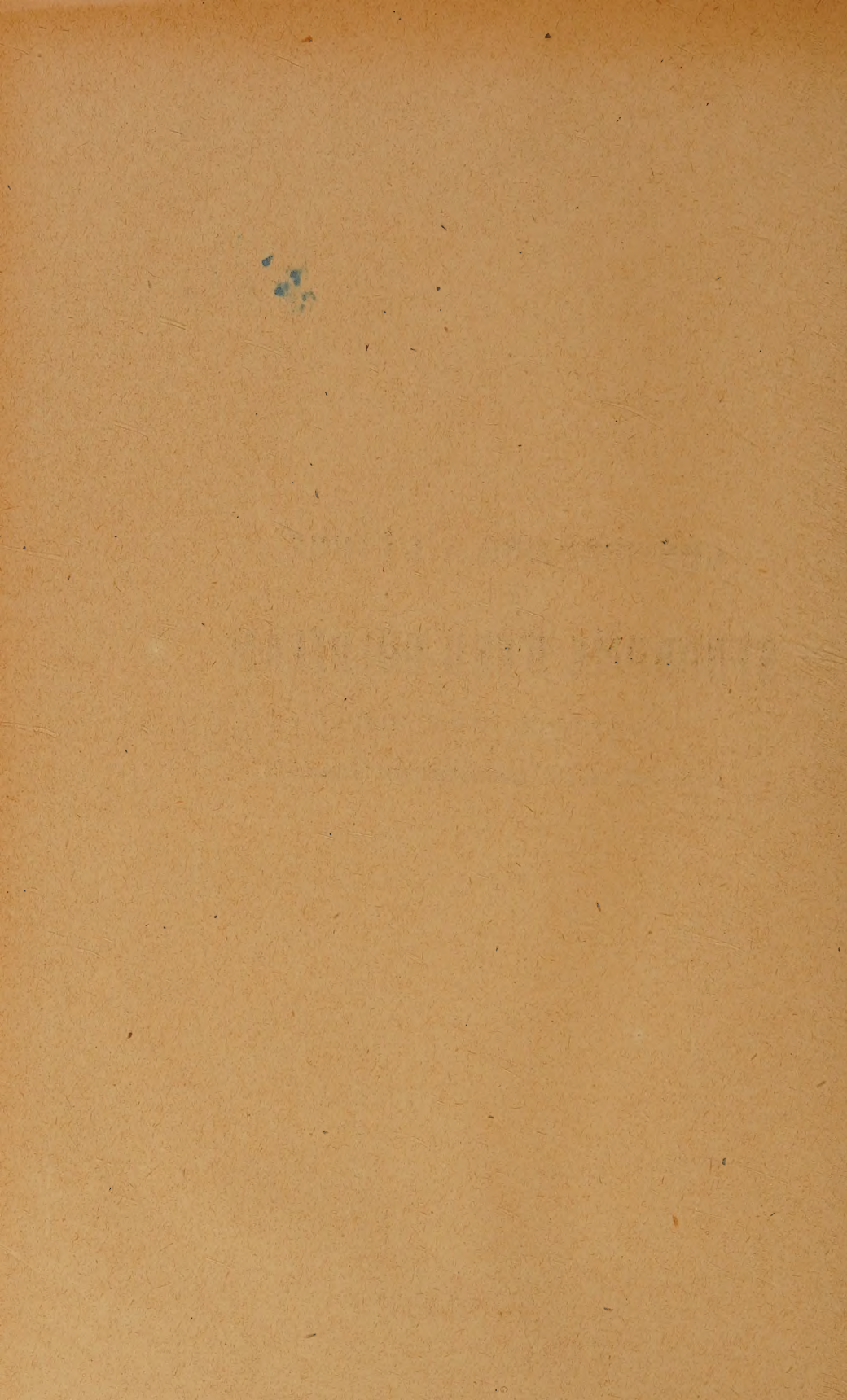
1924

475

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
SYNDROME D'ERB GOLDFLAM

(MYASTHÉNIE PARALYTIQUE)

Considérations Cliniques, Anatomopathologiques, Pathogéniques



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

LARGET-PIET (André)

De la Faculté de Médecine de Paris

Ancien Interne de l'Hôtel-Dieu d'Angers

Ancien Prosecteur à l'École de Médecine d'Angers

Lauréat de l'École de Médecine : Prix Grimoux (bactériologie) 1922

Croix de Guerre

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SYNDROME D'ERB GOLDFLAM

(MYASTHÉNIE PARALYTIQUE)

Considérations Cliniques, Anatomopathologiques, Pathogéniques

Président : Professeur NOBÉCOURT

===== ANGERS =====

IMPRIMERIE CENTRALE

15, RUE DE LA ROE, 15

===== 1924 =====

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen	R. UNIV.	M. ROGER.
Professeurs	BIBLIOTHEEK	MM.
Anatomie	LEIDEN	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale		CUNEO.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		ANDRÉ BROCA.
Chimie organique et chimie générale		DESGREZ.
Bactériologie		BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales		MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale		SICARD.
Pathologie chirurgicale		LECENE.
Anatomie pathologique		LETULLE.
Histologie		PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale		RICHAUD.
Thérapeutique		CARNOT.
Hygiène		BERNARD.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée		ROGER.
Clinique médicale		ACHARD.
		CHAUFFARD.
		GILBERT.
		WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance		MARFAN.
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		TEISSIER.
		DELBET.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		HARTMANN.
		LEJARS.
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires		LEGUEU.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements		BRINDEAU.
		JEANNIN.
Clinique gynécologique		J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		AUGUSTE BROCA.
Clinique thérapeutique médicale		VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique		SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale		DUVAL.
Clinique propédeutique		SERGENT.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	CHIRAY	LAIGNEL-LAVASTINE	PHILIBERT
ALGLAVE	CLERC	LANGLOIS	RATHERY
AUBERTIN	DEBRE	LARDENNOIS	REITTERER
BASSET	DESMAREST	LE LORIER	RIBIERRE
BAUDOUIN	DUVOIR	LEMIERRE	ROUSSY
BINET	FIESSINGER	LEQUEUX	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GARNIER	LEREBoullet	SCHWARTZ
BRANCA	GOUGEROT	LERI	STROHL
BRULE	GREGOIRE	LEVY-SOLAL	TANON
BUSQUET	GUENIOT	MATHIEU	TERRIEN
CADENAT	GUILLAIN	METZGER	TIFFENEAU
CAMUS	HEITZ-BOYER	MOCQUOT	VILLARET
CHAMPY	JOYEUX	MULON	
CHEVASSU	LABBE (Henri)	OKINCZYC	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DE L'HÔTEL-DIEU D'ANGERS

*MM. les Professeurs Monprofit et Thibault
(in memoriam), Boquel, Brin, Martin,
Papin, Turlais, Vinsonneau.*

A M. le Professeur DENÉCHAU

*En reconnaissance de son enseignement
et de ses bienveillants conseils.*

A M. le Professeur NOBÉCOURT

*Pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter
la présidence de cette thèse.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
SYNDROME D'ERB GOLDFLAM
(MYASTHÉNIE PARALYTIQUE)

Considérations Cliniques, Anatomopathologiques, Pathogéniques

Nous avons eu l'occasion d'étudier, en une seule année, dans le service de notre maître, M. le Professeur DENÉCHAU, à l'Hôtel-Dieu d'Angers, deux malades atteints de myasthénie paralytique (syndrome d'Erb Goldflam). De ces deux cas, l'un offrait le tableau d'une myasthénie typique à évolution grave ; pendant toute l'évolution, les signes d'atteinte endocrinienne ont manqué et, à l'autopsie, des lésions nerveuses ont été constatées ; l'autre cas a présenté quelques particularités cliniques (atteinte surtout marquée des membres, avec amyotrophie).

Les observations de myasthénie, sans être rares, ne sont pas si fréquentes qu'on puisse juger inutile l'étude de nouveaux cas. D'autre part, les particularités observées chez l'un et l'autre de nos malades nous ont engagé à étudier quelques-uns des problèmes, si obscurs, que posent l'étiologie, l'anatomie pathologique, la pathogénie du syndrome d'Erb Goldflam. C'est le résultat de nos recherches que nous apportons ici. Nous n'avons la prétention de résoudre aucune des questions mystérieuses que pose cette curieuse maladie. Nous apportons seulement et discutons deux cas nouveaux : ce sera un document de plus sur quoi pourront s'appuyer les chercheurs de demain.

OBSERVATIONS (PERSONNELLES)

OBSERVATION I

B... (Marie), domestique de ferme, 16 ans, entre à la salle Sainte-Anne, le 22 novembre 1922.

Antécédents héréditaires, rien de particulier: dix frères et sœurs sont bien portants. La malade a eu la rougeole vers 7 ans, les oreillons à 9 ans; réglée à 13 ans, elle a eu jusqu'en 1921 une excellente santé.

Histoire de la maladie. — En décembre 1921, la malade fait une chute dans une rivière et est immergée jusqu'aux épaules. Le lendemain apparaît un coryza suivi d'une bronchite banale: l'indisposition dure dix jours. Aucune maladie, aucun autre trouble n'est relaté par la malade (ni céphalée, ni fièvre, ni vertiges).

Le 13 avril 1922, la malade éprouve brusquement au cours de la journée, une sensation de gêne à la base du nez, qu'elle compare à l'obstruction par un coryza. En même temps, elle s'aperçoit que le timbre de sa voix se modifie, qu'elle parle du nez: ce trouble persiste cinq minutes environ.

Le lendemain, même phénomène, qui dure dix minutes à peu près. La malade remarque alors que, lorsqu'elle commence à par-

ler, elle ne ressent aucune gêne: ce n'est qu'après avoir prononcé quelques mots que sa voix change et que la gêne à la base du nez apparaît peu à peu. Ce trouble va s'établir chaque fois que la malade parlera; il va persister seul tout le mois de mai.

Vers le début de juin, la déglutition à son tour commence à devenir difficile, mais non douloureuse. Cette gêne va s'accroître de plus en plus par la suite.

En juillet, la mastication commence à se faire moins bien: les mouvements des joues, des lèvres et de la langue, sont de plus en plus difficiles. De plus, la malade s'étrangle souvent en mangeant, et surtout en buvant. En même temps que s'établissent progressivement ces troubles, la malade constate qu'elle perd ses forces graduellement, surtout depuis le mois d'août; elle se fatigue de plus en plus vite à la marche, puis pour des efforts minimes.

Depuis le mois d'août 1922, où tous les troubles qui se présentent actuellement semblent avoir été au complet, on ne note qu'une augmentation d'intensité.

Examen, le 23 novembre 1922. — Malade assise dans son lit, le tronc et la tête appuyés, bras allongés le long du corps. Bon état général, pas d'amaigrissement, pas de fièvre.

Face. — Ce qui frappe à l'examen de la malade, c'est en premier lieu un ptosis léger bilatéral qui lui donne un « air endormi »; en second lieu, on constate que la bouche reste ouverte de façon permanente. En détaillant les symptômes, on note d'ailleurs que le facial supérieur et le facial inférieur sont à peu près également touchés.

Il existe une certaine *fixité des traits*. Le sillon nasolabio-génien gauche est un peu plus creusé que le droit; le froncement du front est impossible; on note cependant dans le mouvement une ébauche de contraction des muscles frontaux et sourciliers. L'occlusion des yeux est incomplète des deux côtés, laissant un intervalle de trois millimètres environ; elle est impossible après quelques minutes. Lagophthalmie.

Au repos, les lèvres sont écartées de façon permanente d'environ un centimètre, laissant voir les incisives médianes supérieures. La lèvre supérieure est un peu tirée à gauche et en haut. Dans le mouvement, l'occlusion des lèvres est possible quelques secondes seulement, puis bientôt la lèvre inférieure retombe. Dans la parole, les lèvres remuent un peu; les labiales sont difficilement pro-

noncées. Le rire est ébauché, mais ne persiste pas; la commissure gauche s'élève un peu plus que la droite. Le sifflement, le gonflement des joues, la propulsion des lèvres sont impossibles. L'action d'ouvrir la bouche n'est possible et complète que pendant quelques secondes (asthénie des digastriques). Les muscles peauciers du cou se contractent des deux côtés.

Yeux. — A part les troubles de l'occlusion, on note au repos un ptosis léger bilatéral, mais plus marqué à droite. Les mouvements des globes oculaires paraissent normaux (un peu de nystagmus dans les mouvements latéraux); mais lorsqu'on fait fixer un objet, on constate après une minute $1/2$, une exagération de la diplopie. D'ailleurs, la malade se plaint d'y voir double et la lecture n'est plus possible après quelques secondes.

D'autre part, aucun trouble de la musculature intrinsèque. Les réflexes pupillaires sont normaux, les fonds d'yeux également: (examen fait par M. le Professeur Vinsonneau).

Masticateurs. — L'abaissement du maxillaire, d'abord normal, ne persiste pas, et on voit progressivement la mâchoire inférieure remonter (asthénie du digastrique). Les mouvements de diduction sont très limités. Après quelques efforts, la mastication devient très difficile. Au repos, on constate qu'il n'y a pas d'articulé dentaire, et si l'on fait serrer un crayon entre les dents, on voit au bout d'une minute, que les mâchoires serrent sans aucune force. Réflexes massétérens normaux.

Langue. — Au repos, aspect normal, sauf, peut-être, une légère atrophie linguale. La propulsion n'est qu'ébauchée, la langue ne dépassant pas l'arcade dentaire inférieure de plus de $1/2$ cm. environ. L'ascension de la langue au palais est impossible; les mouvements de latéralité sont de très petite amplitude, mais possibles des deux côtés, sans que la langue puisse se placer dans les sillons gingivojugaux.

Pas de modifications du goût.

Voile du palais; pharynx et larynx. — A l'inspection, le voile est normal, mais la luette est déviée à gauche; dans l'émission du son A, légère ascension du voile, avec mouvements très limités des piliers.

Il y a des troubles de la déglutition: la malade a de la peine à avaler sa salive qui, quelquefois, s'écoule hors de la bouche; deux

déglutitions consécutives sont impossibles; la malade s'étrangle facilement. Les solides ont été peu à peu éliminés de l'alimentation; les liquides et les bouillies passent encore, mais il en stagne entre les gencives et les joues et parfois les liquides refluent par le nez.

Pas de troubles de l'ouïe. — Après quelques minutes de conversation, la parole se brouille, devient presque incompréhensible comme celle des malades atteints de perforation du voile du palais. La malade a remarqué qu'elle parlait moins mal le matin et après le repos. De moins en moins bien prononcées sont les voyelles *a, e, u* (normales), *i, o* (moins nettes), puis les consonnes *b, d, g, p, t, v* (mal prononcées), *m, n, r, s* (impossibles).

Cou, nuque. — Flexion moins complète que normalement; de même pour l'extension, les mouvements de latéralité. D'une façon générale, la force musculaire est diminuée et la tête a tendance à s'incliner latéralement et en avant.

Tronc. — La malade étendue à terre est incapable de passer du décubitus dorsal à la station debout; elle ne peut accomplir qu'une ébauche du premier acte de ce mouvement, c'est-à-dire de la flexion du tronc sur les membres inférieurs. Elle peut à peine se mettre dans le décubitus latéral, en s'arc-boutant sur les mains et les coudes. Mais couchée sur un lit, elle peut se lever; assise, elle passe à la station debout sans difficulté, quoique les muscles de la masse lombaire aient une force très diminuée. Debout, aucun trouble, sauf quelques oscillations du tronc. Pas de Romberg.

Membres supérieurs. — La propulsion, la rétropulsion, la rotation interne et externe du bras sont très limitées, ces dernières presque nulles; de même pour l'adduction. L'abduction, à droite, ne permet pas au coude de s'écarter du tronc de plus de 25 cm.; elle est plus limitée encore à gauche. Après quelques secondes, les membres retombent, les coudes au contact du corps.

A l'avant-bras, pronation et supination sont normales; mais dans la flexion et l'extension, la force musculaire est très diminuée, à gauche surtout.

Mains. — L'extension complète des doigts est impossible, la flexion et l'extension de la main sont pénibles. D'une façon générale, le médius, l'annulaire et l'auriculaire ont la première pha-

lange étendue, les autres fléchies, d'où un aspect en griffe. Les mouvements du pouce et de l'index sont à peu près normaux.

Tous ces phénomènes s'exagèrent par la fatigue et les phénomènes de myasthénie sont plus marqués à la racine du membre. Les petits muscles de la main paraissent indemnes.

Membres inférieurs. — Mêmes symptômes. La flexion de la cuisse sur le bassin est très limitée et à une seconde tentative, la malade ne peut plus soulever son talon gauche au-dessus du plan du lit. La flexion de la cuisse en arrière est très limitée des deux côtés, l'abduction aussi. La malade ne peut croiser deux fois de suite les membres en extension. Flexion et extension de la jambe limitées nettement, moins nettement pour le pied. Motilité des orteils normale.

La marche est, au début, normale, nullement troublée dans ses temps successifs; mais les mouvements synergiques des bras sont peu marqués. En revanche, au bout de dix minutes de marche, les mouvements perdent peu à peu leur amplitude normale, notamment la flexion de la cuisse sur le bassin. La malade éprouve une fatigue croissante; elle affirme qu'au bout de vingt minutes, elle doit s'arrêter très essouffée et qu'après un quart d'heure de repos, la marche redevient possible.

Sensibilité normale, tant la superficielle que la profonde. Les réflexes sont tous normaux: les rotuliens très vifs; les réflexes plantaires en flexion; réflexes oculaires normaux. *Pas de troubles trophiques*, à part une légère atrophie de la langue, déjà signalée.

Pas de troubles sensoriels.

A part la dyspnée d'effort au bout d'un quart d'heure de marche, l'appareil respiratoire est normal.

Appareil circulatoire. — Pulsations régulières; quelques battements (subjectifs) dans la région précordiale, durant un quart d'heure environ, mais pas de douleurs vraies. On note un souffle méso-systolique léger dans la région susapexienne et un dédoublement intermittent du premier bruit.

Appareil digestif normal.

Appareil génito-urinaire normal. — Pas de sucre, pas d'albumine. Jeu des sphincters intact.

Tous les troubles moteurs ont ce caractère commun d'être exagérés par la fatigue, de disparaître momentanément au repos pour réapparaître au mouvement, après un temps variable selon les

groupes musculaires considérés. — C'est une myasthénie paralytique et le diagnostic de syndrome d'Erb Goldflam s'impose d'autant plus que l'examen électrique montre *une réaction de Jolly typique*: les fléchisseurs des doigts étant excités par un courant de deux milliampères réagissent de moins en moins, puis cessent de réagir après trois minutes environ. Même phénomène pour les extenseurs, mais plus rapide. L'excitation du facial, faite sur le nerf lui-même au niveau de la parotide avec six milliampères, donne une réponse identique avec réaction myasthénique plus marquée à gauche. *Aucune trace de réaction de dégénérescence.*

Réaction de Bordet-Warsermann négative dans le liquide céphalo-rachidien.

La recherche clinique des signes d'atteinte endocrinienne a été négative chez la malade. — Pas de goître, pas de tachycardie; pas de raie blanche, ni de pigmentation. Tension normale. Pas de signes d'hypertrophie thymique.

Examinée à nouveau au début de janvier 1923, la malade présente une accentuation des phénomènes asthéniques: les mouvements des membres supérieurs et notamment des mains, sont devenus presque nuls: elle ne peut plus porter les aliments à sa bouche; la salive s'écoule constamment et la malade s'étrangle très fréquemment. On doit parfois la nourrir à la sonde. Le ptosis s'accroît encore.

Fin janvier 1923, la malade meurt. Cette mort, à laquelle nous avons assisté, n'a rien présenté de particulièrement remarquable, sauf un Cheyne-Stockes fruste; le pouls était normal; pas d'asphyxie. La malade ne nous paraît pas être morte en bulbaire pure.

L'autopsie ne nous avait pas montré de grosses lésions macroscopiques. M. Trétiakoff, chef de laboratoire à la Salpêtrière, a bien voulu se charger d'un examen histologique du système nerveux et de la langue. Il nous a communiqué la note suivante:

« L'examen des pièces de cette myasthénie bulbaire montre qu'il s'agit d'un cas typique, c'est-à-dire qu'on ne constate rien de très anormal du côté du système nerveux ni des muscles.

« Un seul petit fait, assez net ici, est un *léger degré d'épendymite* avec diverticules épendymaires et prolifération névroglie sous-épendymaire au niveau du quatrième ventricule. Particulièrement nettes à la hauteur des pédoncules cérébraux ces lésions sont visibles au niveau de la protubérance et du bulbe. Des faits ana-

logues furent signalés déjà par Delamare et Merle, Rossi et Roussy, Oppenheim. Ce dernier auteur, ayant observé en même temps une division du canal épendymaire, considéra ces lésions comme de nature congénitale.

« Au contraire, la chromatolyse signalée par Widal et Marinesco, manque absolument ici; les cellules des noyaux de la Xe, XII^e, VII^e, VI^e et III^e paires ont un aspect sensiblement normal, aussi bien en ce qui concerne le noyau, le protoplasme et les corps tigroïdes (méthode de Nissl), que les neurofibrilles (méthode de Bielchowsky).

« *L'aspect des muscles de la langue* diffère un peu ici de la description classique par le fait de l'absence des nodules embryonnaires signalés par la plupart des auteurs (ils sont particulièrement bien représentés dans le travail de Rossi et Roussy), et sur lesquels ont insisté récemment MM. Pierre Marie, Bouttier et Bertrand. Au contraire, au niveau de la muqueuse linguale et du chorion on remarque quelques-uns de ces modules embryonnaires (vus également par MM. Rossi et Roussy dans leur cas). Les fibres musculaires ne sont pas atrophiées; ce n'est pas qu'on n'y trouverait, en cherchant bien, quelques fibres musculaires moniliformes, ou de calibre inégal (atrophie ou pseudohypertrophie par gonflement), ou d'autres encore dont les noyaux sont légèrement multipliés (on remarque même par places une légère sclérose interstitielle conjonctivograisseeuse) — mais cette ébauche de réaction dégénérative est bien discrète et discutable.

« En somme, l'examen de l'axe bulboprotubérantiel et de la langue dans ce cas, ne fait que confirmer notre ignorance sur la pathogénie de cette mystérieuse maladie. »

OBSERVATION II

D... 42 ans, tailleur de pierres, entre à la salle Saint-Paul, à l'Hôtel-Dieu d'Angers, le 21 juin 1922, pour faiblesse, vertiges et diplopie.

Antécédents. Rien de particulier dans ses antécédents: sa mère est morte à 68 ans, paraplégique; un frère est mort à 63 ans, hémiplegique; une fille est décédée à trois semaines.

Lui-même dit avoir été dans son enfance chétif, craintif, et somnambule. Pendant son service militaire, une pleurésie double (?) l'aurait tenu trois mois à l'hôpital. Il n'a pas été réformé.

Histoire de la maladie. — La première étape semble remonter à 15 ans, le malade ayant 27 ans: il a eu alors les mêmes troubles qu'actuellement: tête pesante, vertiges avec diplopie, puis grande faiblesse des membres. Il a dû cesser tout travail, a été hospitalisé trois mois, et a repris son métier après trois autres mois de repos.

La maladie actuelle a débuté après un traumatisme le 3 février 1922: D... était tombé sous sa voiture et s'était fracturé la jambe gauche; il n'a marché qu'après 70 jours d'immobilisation.

Pendant quinze jours, la guérison faisait des progrès; mais vers le 15 avril 1922, le malade a remarqué derechef, que ses forces faiblissaient aux quatre membres; de nouveau sont apparus des vertiges et de la diplopie. Pas d'ictus, pas de fièvre, pas de somnolence.

Le malade est examiné le 24 juin 1922.

Malade assis, ne peut s'étendre, car il suffoque. Il est d'ailleurs dans une immobilité absolue, ne fait aucun geste, ne remue pas les jambes, à peine les avant-bras. Sa tête est immobile, calée dans les oreillers, sa physionomie d'autant plus inexpressive que le regard est absolument figé.

Face. — Cette fixité du regard, cette immobilité des traits, frappent d'emblée. Il n'y a pas d'asymétrie faciale. Le malade ne

peut ni plisser le front, ni fermer deux fois les yeux tant ses orbiculaires sont asthéniques. Cette *myasthénie domine d'ailleurs dans le territoire du facial supérieur*, car le malade peut tordre la bouche à droite et à gauche, il n'y a pas de troubles dans la motilité des lèvres, ses deux peauciers du cou se contractent normalement.

Yeux. — La vision est conservée, il n'y a pas actuellement de diplopie au repos, mais un ptosis intermittent (après la fatigue, et incomplet). Lorsque le malade fixe, apparaît un strabisme externe léger, mais la convergence reste à peu près normale. À la fatigue, il y a une diminution très nette de tous les mouvements du globe, et, dans le regard latéral gauche, une suppression du mouvement associé avec diplopie de caractère changeant et impossible à analyser. Dans le regard latéral, à droite et à gauche, on note des secousses nystagmiques lentes. Après quelques tentatives, il n'y a plus aucun mouvement possible d'élévation ou d'abaissement du globe.

La musculature intrinsèque de l'œil semble intacte. Les réflexes lumineux sont normaux. Pas de troubles à l'examen ophtalmoscopique. Plus tard d'ailleurs (le 11 août 1922), un examen pratiqué par le Professeur Vinsonneau, montrera une inégalité pupillaire avec myosis droit. L'épreuve de la mydriase provoquée exagérant l'inégalité en moins de dix minutes. De son examen, notamment de la musculature extrinsèque, le Professeur Vinsonneau conclura, le 11 août: « *Tous ces troubles sont nettement exagérés par la fatigue* ».

Masticateurs. — Fonctionnent bien, mais avec une force restreinte. Pas d'atrophie. La langue est immobile, non atrophiée. La parole est à peu près normale, et on ne note aucun trouble dans le domaine des IX^e, XI^e, XII^e paires.

Ouïe intacte.

Cou, tronc. — Les mouvements de la tête se font bien, mais il y a une diminution de la force musculaire, appréciable lorsqu'on s'oppose aux mouvements. Quelquefois, la tête est ballante sur les épaules. Pas de raideur de la nuque. Le malade ne peut s'asseoir, ni rapprocher les épaules en arrière.

Membres supérieurs. — À gauche, la flexion des doigts est normale, mais l'extension complète impossible. Flexion et exten-

tion de l'avant-bras normales. Il y a par contre une impotence à peu près complète du bras (adduction, abduction, rétropulsion, circumduction). Les muscles de l'épaule n'ont plus aucune force, mais ils ne semblent ni hypotoniques, ni atrophiés.

A droite, même impotence avec, là encore, *prédominance des troubles à l'extrémité proximale du membre*. Les troubles sont plus marqués de ce côté qu'à gauche.

Les membres inférieurs sont les plus touchés. Le malade ne peut ni se mettre debout seul, ni se tenir. Il faut le soutenir: alors il peut faire quelques pas hésitants, mais bientôt ses jambes restent absolument inertes; il lui devient impossible de lever le talon et il faut le reporter dans son lit.

Au niveau du membre inférieur gauche, à part le cal de fracture, on note une abolition presque complète de la motilité volontaire; la tonicité semble normale; la force musculaire, très diminuée à la cuisse, est presque conservée à la jambe; il n'y a pas d'atrophie, mais une grande fatigabilité musculaire.

A droite, la motilité volontaire est nulle, la tonicité conservée, la force musculaire presque abolie. Pas d'atrophie.

Tous ces troubles musculaires ont ce caractère commun essentiel d'augmenter par la fatigue et de s'atténuer au repos.

Par ailleurs, on ne note aucun trouble de la *sensibilité*, superficielle ou profonde. Les *réflexes* sont normaux, les tendineux comme les cutanés. Pas de Babinski, pas de clonus. Pas de troubles sphinctériens. Pas de troubles psychiques. Pas de rire ni de pleurer spasmodiques.

L'*appareil digestif* fonctionne normalement, à part un peu de gêne de la déglutition le soir (le malade ne peut plus avaler que les liquides, et encore il doit s'asseoir).

Appareil circulatoire normal, cependant dyspnée d'effort. Tension: tm. 7,5 tx. 13,5 au Vaquez.

Rien à l'auscultation. Crises de suffocation.

Appareil génito-urinaire normal. — Ni sucre, ni albumine dans les urines

La réaction de Bordet-Wassermann est *négative* dans le liquide céphalorachidien.

Le diagnostic de myasthénie paralytique semble à peu près certain. Cependant la possibilité d'une poliomyélite ou d'une polioencéphalomyélite n'est pas exclue et, faute d'un traitement

meilleur, dès le 24 juin nous faisons au malade un *abcès de fixation* qui est ouvert le 4 juillet.

Le 22 juillet, le malade se sent plus fort dans ses mouvements; le facies est un peu plus expressif, les rides plus nettes; les mouvements du front ont réapparu, quoique limités. Cependant, le malade, le soir, est encore impotent; il a une parésie très marquée des deux membres supérieurs avec faiblesse musculaire très intense, paraplégie. Les troubles moteurs prédominent nettement à droite. On note un aspect spécial du reflexe rotulien à droite: il y a une faible extension de la jambe au premier coup de marteau, aucune réponse au second (*épuisement du réflexe*). *Les réflexes achilléens sont abolis*.

Nous injectons au malade le 26 juillet 20. cm³ de sérum anti-poliomyélitique. Nous recommençons les 28, 29, 30 et 31 juillet. Le 10 août, réaction sérique avec fièvre (39°), arthralgies, œdèmes légers des membres inférieurs. Par contre, il semble y avoir une légère amélioration des signes moteurs; la flexion des avant-bras semble se faire mieux; *les réflexes rotuliens sont plus vifs*; *le réflexe achilléen droit a réapparu*. L'état général s'améliore (jusqu'en décembre, le malade va augmenter de 5 1/2 kilogs); mais il va se manifester progressivement une *atrophie musculaire*: d'abord apparente au niveau des biceps brachiaux, elle est notée, en janvier 1923, au niveau des deux deltoïdes (surtout du droit); mais les sus et sous-épineux, les trapèzes, les grands dorsaux sont normaux. Les quadriceps cruraux eux aussi sont atrophiés: la mensuration donne 39 cm. à la cuisse droite, 40 cm. à la cuisse gauche, et cette atrophie à droite est d'autant plus remarquable que c'est à gauche que le malade s'était fracturé la jambe.

En présence de ces troubles, on pratique un examen électrique des muscles: pas de réaction myasthénique, pas de réaction de dégénérescence.

Par la suite, d'ailleurs, l'état général du malade continue à s'améliorer. Le 28 avril 1923, la motilité est plus facile aux membres supérieurs et la marche, à peu près normale, est possible pendant dix minutes. A cette date le malade réclame sa sortie de l'hôpital, et nous n'avons pas pu, malheureusement, le suivre depuis lors.

Ces deux malades, suivis par nous avec soin pendant plusieurs mois, ont été pour nous l'objet de réflexions, l'occasion de recherches bibliographiques, de rapprochement et d'études dont nous voulons ici grouper les conclusions sous deux chapitres.

1° *Clinique :*

2° *Anatomopathologique et pathogénique.*

A. — CONSIDÉRATIONS CLINIQUES.

1° *L'étude clinique de la myasthénie paralytique*, déjà ébauchée par Wilks en 1877, a été reprise depuis par de nombreux auteurs, tels Erb en 1878-79, Goldflam en 1883. Dans leurs thèses, M. Marie Sossedoff, V. Ballet, Fontanel, Boudon ont décrit les symptômes de la maladie, lesquels ont été remarquablement fouillés par Raymond, dans ses cliniques de la Salpêtrière, et exposés dans le récent article du *Traité de Médecine*, de Claude et Lévy-Valensi. Ces auteurs décrivent comme forme typique, complète, une forme progressive, envahissant de haut en bas le territoire des nerfs crâniens, le cou et la nuque, le tronc, les membres. Notre première observation rentre absolument dans ce cadre, et chez Marie B... étaient particulièrement nets certains faits sur lesquels insistent les auteurs, notamment :

a) *La précocité du ptosis et de la diplopie*, la diplégie faciale rappelant le facies myopathique du type Landouzy-Déjérine, l'atteinte des masticateurs, les troubles de la parole avec atteinte,

surtout marquée, de la prononciation des consonnes *b* et *s* (Raymond);

b) L'atteinte des muscles de la nuque sur laquelle insistaient Brissaud et Landzenderg, de ceux du tronc (Raymond);

c) La *prédominance de l'asthénie à l'extrémité proximale des membres*.

Ajoutons à ces particularités des troubles moteurs, l'absence de tout autre trouble nerveux (sensitif, réflexe), de troubles trophiques et sphinctériens, *la réaction myasthénique typique*, et nous voyons qu'il s'agit là d'une forme de la maladie rentrant absolument dans le schéma classique. Et même l'aggravation des symptômes en été, pendant les quelques mois qui ont précédé l'hospitalisation de la malade, a été notée par les auteurs (H. Claude et Lévy-Valensi.) Notre cas représente d'ailleurs un exemple d'évolution rapide (13 mois), progressive à peu près comme le sont les formes à évolution rapide, opposables aux formes plus lentes qui ont une marche irrégulière entrecoupée d'aggravations et de rémissions;

2° Notre seconde observation représente un cas qui s'éloigne davantage du schéma classique.

a) Dans son évolution même : nous avons vu que 15 ans avant son actuelle hospitalisation le malade avait eu, pendant trois mois et à son dire, une période de « grande faiblesse des membres » avec tête pesante, vertiges, diplopie. S'agissait-il alors d'une attaque fruste de myasthénie, suivie d'une longue rémission comme en ont signalé Murri (10 ans), Dreschfeld et Grocco (15 ans), Lévi (18, 19, 21 ans), Camuset (35 ans), H. Claude... ? Nous ne saurions l'affirmer étant donné la difficulté de faire un diagnostic rétrospectif — et, à vrai dire — nous verrons plus loin pourquoi — nous avons été amenés, lors de l'arrivée du malade dans le service, à ne tenir qu'un compte médiocre de cet incident lointain et vague et à aiguiller dans une autre direction nos recherches.

b) C'est que l'aspect même de l'affection de *D*, avait un cachet

particulier : avec une atteinte nette du territoire des nerfs crâniens supérieurs (moteurs oculaires et facial, surtout le supérieur) coexistait une atteinte non moins nette des muscles de la racine des quatre membres. Mais les muscles du tronc paraissaient indemnes; mais la musculature du cou et de la nuque était peu touchée; mais la langue, la parole étaient intactes et au premier examen il n'y avait « aucun trouble dans le domaine des IX^e, X^e, XI^e, XII^e paires ». Ce n'est qu'ultérieurement, et d'ailleurs pas d'une façon durable, qu'apparurent des troubles de la déglutition (et légers), un peu de dyspnée d'effort et des crises de suffocation.

Tous les troubles moteurs étaient nettement exagérés par la fatigue, et malgré l'absence de réaction de Jolly, le diagnostic de myasthénie finit par s'imposer; mais ce n'était ni une forme purement crânienne (forme bulbaire ou forme ophtalmoplégique de Raymond), ni une forme spinale comme Patrick, Murri, Heverock, Albertini, Grundt, Kœlicher en ont rapporté des cas. C'était à la fois l'une et l'autre, ou plutôt c'était *une forme disséminée, diffuse*, frappant des territoires musculaires distants les uns des autres, avec intégrité des territoires intermédiaires.

D'autre part, au cours d'examens successifs (dont nous n'avons pas rapporté plus haut le détail trop fastidieux), nous avons été frappé *de la variabilité, de la mutabilité des troubles oculomoteurs*. Le ptosis, sans doute, persista tant que nous pûmes observer le malade; mais la diplopie signalée par le malade comme un des troubles qui l'avaient d'abord inquiété, n'existait pas le 10 août 1922, réapparaissait en décembre, n'était à nouveau pas évidente en février 1923, même après la fatigue. Le nystagmus, net un jour, ne pouvait être retrouvé la semaine suivante.

Troisième fait, coïncidence peut-être, mais troublante, D.... était entré à l'hôpital *au déclin d'une poussée épidémique d'encéphalite léthargique dans la région*. En 1919-1920, notre maître, le professeur Dénéchau et son interne Blanc, avaient pu observer 31 cas aigus, et Blanc en 1920, en avait fait le sujet de sa thèse. En 1922, les cas aigus se faisaient rares, mais alors se multi-

pliaient les cas de syndromes neurologiques qu'on ne pouvait attribuer qu'à des séquelles d'encéphalite.

Diffusion des troubles moteurs, variabilité des troubles oculaires, coïncidence des cas nombreux d'encéphalite épidémique. — Tout ceci nous amène naturellement à faire un rapprochement entre les troubles observés et l'idée d'une encéphalite, d'autant mieux que nous ne pouvions trouver chez notre malade aucun phénomène de dysfonctionnement endocrinien, et que d'autre part on connaît le caractère polymorphe de l'encéphalite. Ce rapprochement, d'ailleurs, avait déjà tenté quelques auteurs, des oculistes, notamment :

Le 13 février 1920, à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, étudiant les troubles visuels de l'encéphalite, MM. *Morax* et *Bollack*, notaient que « quelques cas de ptosis sont en réalité de l'hypotonie palpébrale sans parésie. L'œil au réveil est entièrement découvert, le soir la paupière traîne. Il y a fatigabilité, épuisement, en somme myasthénie ».

Le 17 juillet 1920, le *Professeur Delapersonne*, dans la *Presse Médicale*, reprenant le même sujet, écrivait : « Il ne s'agit pas à proprement parler de paralysies, mais de phénomènes myasthéniques qui expliqueraient ces paralysies incomplètes, ces troubles intermittents, ces modifications pour ainsi dire journalières. »

A *Lyon*, *Bériel*, à la même époque, insistait sur les mêmes faits. Le 15 novembre 1921, à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, MM. *Gallavardin*, *Gravier* et *Bocca* rapportaient un cas d'asthénie motrice bulbo-spinale à début brusque, sans réaction de *Jolly*, avec réaction de dégénérescence partielle ; à ce propos, un échange de vues s'engageait : les auteurs précédents, M. *J. Froment*, M. *Bériel* rapprochaient le syndrome d'*Erb*. *Goldflam* de l'encéphalite et M. *Froment* préconisait une thérapeutique associée, par l'urotropine et l'adrénaline.

De tout ce qui précède une donnée clinique importante est à retenir : en période d'épidémie, distinguer un syndrome myasthé-

nique quelque peu atypique d'une encéphalite, peut être difficile. Au strict point de vue neurologique les symptômes des deux affections se recoupent.

Peut-on aller plus loin ? Peut-on supposer qu'en certains cas la myasthénie soit la traduction clinique d'une infection par le virus encéphalitique ? Nous retrouverons cette question à propos de l'anatomie pathologique et de la pathogénie.

3^e Mais notre *observation II* nous suggère trois autres remarques concernant :

- a) *L'étude des réflexes ;*
- b) *L'atrophie musculaire ;*
- c) *L'absence de troubles endocriniens.*

a) ETUDE DES RÉFLEXES. — A l'époque où l'état de D... s'aggravait (juin-juillet 1922), nous avons noté (voir *observation*), le phénomène de l'épuisement des réflexes rotuliens, l'abolition des réflexes achilléens.

L'épuisement d'un réflexe tendineux consiste en ceci que, à un premier coup de marteau sur le tendon, le muscle correspondant se contracte plus ou moins énergiquement ; mais au deuxième coup, ou aux suivants, la réponse musculaire diminue d'intensité, puis disparaît complètement : c'est là un indiscutable phénomène de myasthénie, déjà signalé par différents auteurs. Mais, et ceci est un peu plus particulier, nous avons vu vers la fin de l'année 1922, précédant l'amélioration qui permet au malade de quitter l'hôpital, s'atténuer cet épuisement du réflexe rotulien et d'autre part réapparaître, au moins à droite, le réflexe achilléen. *Cette variabilité de la réactivité tendineuse* en quelques mois chez un même malade, peut sans doute expliquer la divergence d'opinion des auteurs quant à l'état des réflexes dans la myasthénie : si tous sont d'accord pour remarquer l'absence de signes dénonciateurs des lésions pyramidales, Fabris, Raymond ont vu les réflexes tendineux exagérés ; Raymond dans d'autres cas les note diminués ; d'autres les

voient abolis (Marinesco), au moins après les efforts (Goldflam, Kalischer, Collins, Osann).

MM. Raymond, H. Claude et Verdun, H. Claude et Porak ont noté que des réflexes abolis avaient réapparu, parfois même exagérés, pendant les phases de rémission de la myasthénie. *La réapparition des réflexes tendineux dans cette maladie doit donc être considérée comme un signe de pronostic favorable, annonçant sinon la guérison, au moins une amélioration.* Inversement leur diminution ou leur disparition relève d'un pronostic fâcheux. Ces faits sont particulièrement nets dans l'observation publiée par MM. H. Claude et Porak, dans l'*Encéphale* de juillet 1920, où ces auteurs ont vu, sous l'influence de l'opothérapie surrénale, les réflexes reprendre leur vivacité en même temps que s'améliorait l'état général; plus tard, au contraire, une aggravation survenait et les réflexes faiblissaient, cette diminution précédant de peu la mort du malade.

b) L'ATROPHIE MUSCULAIRE. — Dans notre observation l'atrophie a été notée au niveau des biceps brachiaux, des deltoïdes (à l'exclusion des autres muscles de la ceinture scapulaire), des quadriceps cruraux. Ce fut là, d'ailleurs, le seul trouble trophique constatable; il ne s'accompagnait d'aucun trouble de la réaction électrique et d'aucune contraction fibrillaire.

L'atrophie musculaire, quoique rare, n'est pas exceptionnelle au cours de la myasthénie : Erb et Goldflam l'avaient signalée. Par la suite, on l'avait méconnue au point que Oppenheim faisait de l'absence d'amyotrophie une règle absolue. Raymond s'est élevé contre cette loi, et depuis lors l'atrophie musculaire a été signalée dans d'assez nombreuses observations surtout étrangères (Campbell et Brannel, Liefmann, Giese et Schulze, Fajerstajn, Kelly, de Montet et Sopk, Kojewnikoff, Laquet, Borgherini, Fabris, Markeloff). En France, les cas en furent plus rares (Brissaud et Lantzenberg, Launois, Klippel et Vilaret, Stcherback, et surtout H. Claude et Clovis Vincent). Presque

toujours, l'atrophie obéissait aux lois qui régissent l'atrophie myopathique, prédominant à la racine des membres. C'était le cas pour notre malade, et il est à remarquer que dans les syndromes myasthéniques typiques, les troubles moteurs prédominent au niveau des mêmes muscles.

H. Claude et Vincent, notant cette atrophie sur le trapèze, le sternocleidomastoïdien et sans doute les muscles de la nuque, ajoutent qu'ils ont constaté au même niveau (surtout sur le trapèze), une réaction de dégénérescence et une réflexivité idiomusculaire polycinétique : nous n'avons rien trouvé de pareil.

Nous n'avons pas noté non plus de contractions fibrillaires chez notre malade. Si nous relevons ce fait, c'est que MM. Sicard et Forestier l'ont rencontré chez un myasthénique présenté par eux à la Société de Neurologie le 1^{er} décembre 1921 ; ces auteurs notent en passant le caractère pronostique fâcheux de telles contractions. D'ailleurs, à propos de cette observation, ils discutent, pour l'éliminer, l'origine encéphalitique possible, et ils rapprochent la myasthénie avec atrophie des poliomyélites chroniques des amyotrophies d'origine centrale, et il est de fait qu'entre la myasthénie type et ces myopathies (type Landouzy-Déjerine ou type juvénile d'Erb), il existe des formes de passage.

c) *L'absence de troubles endocriniens* est à remarquer chez nos malades. Nous n'avons, il est vrai, recherché que les troubles cliniques incontestés et nous n'avons mis en œuvre aucune épreuve biologique. Pas de pigmentation, pas d'hypotension, pas de raie blanche, rien qui puisse attirer l'attention vers les capsules surrénales. Pas d'hypertrophie du corps thyroïde, pas d'exophtalmie, pas de tachycardie, signe, même fruste, de la série basedowienne, rien qui puisse attirer l'attention vers le corps thyroïde pourtant mis en cause dans certaines observations (Thèse de Bouden). Aucun signe de persistance thymique ; pas de troubles rattachables à une lésion hypophysaire ou parathyroïdienne. Le foie lui-même était normal. Il manque, il est vrai,

à notre observation des textes biologiques, et de ce que les signes grossiers de disfonctionnement glandulaire n'ont pas été constatés, nous n'oserions conclure à l'intégrité anatomique et fonctionnelle absolue de l'appareil endocrinosympathique.

B. CONSIDÉRATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES

Evidemment, les documents personnels que nous apportons sont pauvres. L'un de nos malades est sorti amélioré de l'hôpital et pour l'autre l'examen histologique n'a porté que sur la langue et sur le système nerveux, et a laissé de côté, malheureusement, les glandes endocrines. Toutefois, tels qu'ils sont, ces examens nous ont montré deux faits.

1° *L'absence de lésions musculaires ;*

2° *L'existence de lésions sur le système nerveux central,*
lésions légères d'ailleurs.

1° ABSENCE DE LÉSIONS MUSCULAIRES. — Laquer et Weigert les premiers avaient constaté des lésions musculaires chez un malade atteint d'autre part d'un état néoplasique du thymus. Ils avaient interprété les amas cellulaires trouvés dans le périmy-sium interne et externe et même entre les fibres musculaires, comme le fait d'une généralisation de la tumeur thymique, et cela bien qu'ils n'aient pas retrouvé de corpuscules de Hassalt dans ces pseudométastases. Les altérations musculaires dans la myasthénie ont été retrouvées et mieux interprétées depuis lors, par de très nombreux auteurs, (Frugoni, Marinesco, Laignel-Lavastine et Boudon, Marburg, Raymond et Alquier, Nazari,

Roussy et Rossi). Ces lésions sont de deux ordres, *parenchymateuses et interstitielles*.

a) *Sur les lésions parenchymateuses* a insisté surtout Marinesco qui les croit prépondérantes. Elles consistent en une infiltration graisseuse de tous les degrés, depuis l'infiltration fixe jusqu'à l'envahissement complet de la fibre, avec lésions du myoplasme, atténuation ou disparition de la striation transversale, multiplication des noyaux du sarcolemme, abondance des fibres d'une pâleur anormale avec régression plasmodiale déjà signalée par Kaufman.

b) *Les lésions interstitielles* consistent en une infiltration, en traînées ou en amas, surtout périvasculaires, de cellules du type lymphoconjonctif (lymphocytes, moyen mononucléaires, fibroblastes, Plasmazellen Mastzellen). Ces lésions, très irrégulièrement réparties, existent dans la majorité des muscles altérés et seraient pour Frugoni, Knoblauch, Roussy, le fait principal, initial et le plus constant qu'on puisse décrire à l'autopsie d'un myasthénique.

De ces constatations est née la théorie musculaire de la myasthénie, surtout défendue par l'Ecole italienne. Nous devons avouer que l'examen de notre cas ne corrobore pas cette manière de voir. Nous avons étudié attentivement les coupes de M. Trétiakoff; nous les avons examinées avec un esprit préconçu, désireux d'y retrouver les lésions maintes fois décrites et analogues à celles représentées dans leur travail par MM. Rossi et Roussy. Notre attente a été déçue.

2° PRÉSENCE DE LÉSIONS LÉGÈRES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL. — Par contre, nous avons été plus heureux en ce qui concerne l'étude anatomique du système nerveux central.

Si beaucoup d'auteurs, et notamment Wilks, Oppenheim, Laignel et Boudon, Jolly, Remi et Roumy, n'ont trouvé aucune lésion du système nerveux central chez les myasthéniques, d'autres auteurs ont été plus favorisés.

Déjerine et André Thomas ont trouvé des lésions corticales, Long et Urki des lésions médullaires ; Mayer, Fajerstajn, Senator ont noté des lésions au niveau des nerfs périphériques.

Mais c'est au *niveau du mésocéphale et du bulbe que se sont portées* le plus naturellement les recherches anatomiques, et c'est là aussi qu'on a trouvé le plus souvent des lésions : soit *malformations* congénitales (Oppenheim), soit *lésions* acquises *hémorragiques* (agoniques), et *chromatolyse* des noyaux bulboprotubérantiels (Widal et Marinesco, Murri, Guthrie, Leclerc et Savornat).

De telles lésions manquaient absolument dans notre cas (Obs. I), et on ne pouvait considérer comme congénitales les anomalies constatées tout le long du canal épendymaire depuis les pédoncules cérébraux jusqu'au bulbe ; il s'agissait, rappelons-le, de « un léger degré d'épendymite avec diverticules épendymaires et prolifération névroglique sousépendymaire au niveau du IV^e ventricule. Particulièrement nettes à la hauteur des pédoncules cérébraux, ces lésions sont visibles également à la hauteur de la protubérance et du bulbe. »

Quelle est la nature de ces lésions ? Nous l'ignorons. Sans doute les épendymites aiguës, méconnues antérieurement, ont fait récemment l'objet de travaux approfondis de Delamare et Merle, de Weissenbach. Il s'agit dans notre cas soit de séquelles, soit de lésions chroniques d'emblée. La première hypothèse ne nous semble pas à retenir puisque, dans l'histoire de la malade, nous n'avons pu retrouver aucune trace d'épisode neurologique ou méningé aigu. Il nous paraît plus vraisemblable qu'il s'agit d'un *processus lent, subaigu ou chronique* puisque les lésions sont relativement légères, limitées, ne s'accompagnant pas de réaction inflammatoire notable. Nous ne pouvons que signaler à ce propos, l'existence d'un problème que nous n'avons pas les moyens de résoudre. Nous insistons cependant sur l'importance relative que nous attachons à cette épendymite, du fait de la proximité de certains noyaux (oculomoteurs, facial, XII, IX, X),

et, peut-être, nous permettra-t-on quelques rapprochements.

Deux affections, qui sont des polioencéphalites, ont une topographie qui rappelle celle de la myasthénie au début : l'*encéphalite épidémique*, l'*ophtalmoplégie externe chronique progressive*. Celle-ci surtout présente des caractères cliniques assez voisins de la myasthénie, tels que M. Terrien a pu écrire qu'il y avait « des variations suivant les moments de la journée, l'état de fatigue ou les altérations de l'état général », que dans un cas qu'il analyse « le ptosis était beaucoup moins accentué au réveil, plus marqué le soir, et une observation prolongée montrait, tantôt une exagération de la chute des paupières, tantôt une aggravation de la paralysie des muscles extrinsèques ». — Dans l'encéphalite de même, ce syndrome oculaire, nous l'avons vu, a beaucoup de points communs avec celui de la myasthénie typique.

Or, il est remarquable de constater que contrairement à ce qu'on pourrait attendre, les lésions nucléaires mésencéphaliques et bulbaires sont exceptionnelles dans la myasthénie, constantes dans l'ophtalmoplégie externe chronique progressive, à peu près constantes dans l'encéphalite à signes oculaires. Dans cette dernière affection, toutefois, les lésions sont souvent discrètes — ce qui cadre avec le caractère transitoire des paralysies : tout se borne fréquemment à une chromatolyse incomplète (centrale), avec latéralisation du noyau ; il est indiscutable d'autre part, que dans l'encéphalite les lésions ont une électivité spéciale pour le locus niger, les noyaux oculomoteurs et la substance grise juxtaependymaire en dedans de la calotte pédonculaire, le long de l'aqueduc de Sylvius et du ventricule moyen (Ch. Foix, leçon inédite faite à l'Hôtel-Dieu).

Y a-t-il là plus que des coïncidences ? Deux hypothèses sont possibles.

Ou bien il y a là plusieurs affections différentes, des polioencéphalites inférieures relevant de virus analogues, mais distincts, ayant chacun une électivité topographique spéciale et dont les caractères biologiques restent d'ailleurs totalement à fixer.

Ou bien il y a là, dans certains cas du moins, des manifestations diverses d'un même virus, et peut-être n'est-il pas trop osé de voir dans certains syndromes myasthéniques une manifestation particulière de l'activité du virus encéphalitique. La question des rapports de l'encéphalite et du syndrome d'Erb Goldflam est une question qui, à notre avis, se pose. N'a-t-on pas posé celle des rapports de l'encéphalite et du Parkinson à une époque où les théories névrosique, musculaire, glandulaire du Parkinson étaient encore en honneur ?

CONCLUSIONS

Les deux cas de myasthénie que nous avons étudiés et longuement rapportés, nous ont tous deux amené, l'un (*Obs. I*) par l'examen anatomique du système nerveux, l'autre (*Obs. II*) par l'examen clinique, à envisager un rapport possible entre le syndrome d'Erb Goldflam et l'encéphalite léthargique.

1° Nous ne sommes pas des premiers à avoir fait ce rapprochement qui avait déjà tenté notamment les auteurs lyonnais ;

2° *Au point de vue clinique*, il y a une parenté évidente entre l'ophtalmoplégie de la myasthénie paralytique, et les troubles oculaires de l'encéphalite ;

3° *Au point de vue anatomopathologique*, le cas que nous apportons montre qu'il y a possibilité de trouver dans la myasthénie des lésions, non identiques certes, mais voisines par leur aspect et leur topographie, de celles de l'encéphalite ;

4° Sans nier la valeur des théories musculaire et endocrinienne du syndrome d'Erb Goldflam, nous estimons donc que la théorie nerveuse ne mérite pas le discrédit qui s'est attaché à elle, et que les études auxquelles l'encéphalite a donné lieu

redonnent au contraire à cette théorie un renouveau d'actualité ;

5° En conséquence, dans les cas où une pathiogenie nette ne se dégage pas de l'étude clinique d'un myasthénique, dans les cas où les traitements habituels de la myasthénie ont été employés sans succès, il ne nous semble pas illogique de recourir aux thérapeutiques, d'ailleurs encore à l'étude, de l'encéphalite. C'est ce qu'ont fait J. Froment et Gallavardin à Lyon (adrénaline et urotropine). C'est ce que nous avons fait nous-même : (abcès de fixation, sérum antipoliomyélitique), avec quelque succès d'ailleurs : (voir notre *Obs. II*) ;

6° Accessoirement nous rappelons :

a) *L'importance au point de vue du pronostic de l'étude des réflexes tendineux* au cours de la myasthénie : à réflexes vifs, pronostic favorable ; à réflexes diminués ou abolis, pronostic fâcheux ;

b) *La rareté des atrophies musculaires dans la myasthénie* dont notre observation II fournit un des exemples peu nombreux rapportés en France.

VU : *Le Président de la Thèse,*
NOBÉCOURT.

VU : *Le Doyen,*
ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

(Nous avons cru faire œuvre utile en reproduisant ici une bibliographie aussi complète que possible des travaux faits sur la myasthénie. Dans l'article de H. CLAUDE et de LEVY-VALENSI, dans le « Traité de Médecine et de Thérapeutique », on trouvera d'ailleurs des indications très complètes. Les travaux de RAYMOND contiennent la plus importante bibliographie française parue sur la myasthénie jusqu'en 1910).

1. ABRICOSSOF. — *Revue russe de Médecine*, n° 1, 1902.
2. ACKER. — *Journ. of the Ameri. Med. Assoc.*, vol. CVI, n° 21, p. 1515, 27 mai 1911.
3. ALBERTONI. — *Arch. italiennes de biologie*, 10 septembre 1906, et *Bolletino della Scienza Médic. Bologna*, 1905.
4. ALLEN STARR. — *Journ. of Nervous and Mental diseases*, novembre 1912 (250 observations).
5. AMATO (Luigi). — *Il Policlinico*, octobre 1921.
6. V. BALLER. — Thèse Paris, 1898 : « La paralysie bulbospinale ou syndrome d'Erb ».
7. BABINSKI et BARRÉ. — *Revue Neurologique*, 1914, n° 11, p. 786.
8. BIELCHOWSKY. — *Münchener Mediz. Wochenschrift*, décembre 1904.
9. BINI. — *Policlin.*, 1906, vol. XIII, p. 1089.
10. BIZARRI. — *Policlin. Sez. prat.*, 1909, n° 28.
11. BLANC. — Th. Paris, 1920. L'encéphalite en Anjou.
12. BOIDIN et TROTAI. — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 20 avril 1916.
13. BOLDT. — *Monat. f. Psych. und. Neur.*, 1906, Bd XIX.

14. J. ARTHUR BOOTH (New-York), — *The Journ. of new. et ment. diseases*, novembre 1908, n° 11.
15. BORGERINI. — *Neurol. Centr.*, 16 mai 1907.
16. L. BOUDEN. — *La myasthénie grave*. Th. Paris, 1909.
17. BRISSAUD et LANDZENBERG. — *Arch. gén. de Méd.*, mars 1897.
18. BUZZARD. — *Brain*, 1905, p. 438, et *Brit. Med. Journal*, 1905, p. 1092.
19. CAMPBELL et BRAMWELL. — *Brain*, 1900, p. 277.
20. CAPUZZO. — *Gaz. degl. osped. e del. clinic.*, novembre 1908.
21. CHARCOT et MARINESCO. — *Revue de la Société de Biologie*, 1895.
22. H. CLAUDE. — Article sur la myasthénie dans le « *Traité des Maladies nerveuses* ». Collection Gilbert-Fournier, Paris 1923.
23. H. CLAUDE et LEVY-VALENSI. — Article sur la myasthénie dans le « *Traité de Médecine et de thérapeutique* », Gilbert-Thoinot. Paris, 1924.
24. H. CLAUDE et BLANCHETIÈRE. — *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, n° 1, janvier 1909.
25. H. CLAUDE et FORATA. — *Encéphale*. Juillet 1920.
26. H. CLAUDE, FORATA et GÉRY. — *Ann. de Méd.*, n° 6, juin 1914.
27. H. CLAUDE et VERDUN. — *Société de neurologie*, 7 juillet 1910.
28. H. CLAUDE et CLOVIS VINCENT. — *Soc. neur.*, 2 juillet 1908, 3 déc. 1908.
29. H. CLAUDE. — *Acad. de médecine*, 9 juin 1914.
30. JAMES COLLIER. — *Procced. of the Royal Society of nerv. of London*, vol. VI, n° 4, 16 janvier 1913.
31. CORIA (Isador H.). — *J. of the Amer. Med. Assoc.*, p. 270, 23 juin 1921.
32. DAND (Charles L.). — *Même journal*, p. 261. 28. 1. 1922.
33. DAVIS. — *Procced. of the royal Society of nerv. of London*, vol. VII, n° 4, 9 janvier 1914.
34. A. DELILLE et Cl. VINCENT. — *Soc. neur.*, 7 février 1907.
35. DÉJERINE et A. THOMAS. — *Congrès de Neurologie*, 1900.
36. DELAMARE et MERLE. — *Archiv. de Méd. exp. et d'anat. pathol.*, 9 juillet 1909, — et *J. de Physiol. et de pathol. gén.*, 1910, n° 6.
37. DENÉCHAU et BLANC. — *Comm. à la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 30 décembre 1920.
38. DORENDORF. — *Deutsch. Med. Wochenschrift*, 18 décembre 1902.
39. DUPRÉ et PAGNIER. — *Nouv. Iconog. de la Salpêtrière*, 1905, p. 247.
40. M^{lle} EHRLICH. — *Soc. neur.-psych. de Varsovie*, 16, 3, 1918.
41. ERB. — *Arch. für Psych.*, 1879, t. IX, 2 Heft.
42. FABRIS. — *Riforma medica*, 1908, n° 36.
43. FAJERSTAJIN. — *Beitrag zur Kenntnisse der Myasthénie*. Tübingen, 1902.
44. FLORA. — *Rev. critic. di clin. Med.*, 1902, nos 11, 13.
45. FONTANEL. — *Thèse de Lyon*, 1905.
46. FRUGONI. — *Soc. Méd. Chir. Favia*, 21 juin 1907. — *Presse Médicale*, 1910, n° 27.
47. GALLAVARDIN, GRAVIER et BOCCA. — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 15 novembre 1921. — Discussion : MM. J. FROMENT et BÉRUL. — *P. Méd.*, 26 novembre 1921.

48. GIESE et SCHULTZE. — *Deutsche z. f. neur.*, 1900, p. 45.
49. GOLDFLAM. — *Deutsch. z. f. Nerv.*, 1893, Bd IV.
50. GÜRNER. — *Inaug. Diss.*, Leipzig, 1906.
51. GOWERS. — *Review of neur. and psych.*, 1908.
52. GROCCO. — *Lezioni di Clinica Medica*, vol. I, Vallardi, 1906.
53. F. GRÜNN. — *Review of neur. and psych.*, mars 1908.
54. GUILLAIN. — *In Traité de Médecine*, CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD.
55. HARVIER. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 30 avril 1920.
56. ALLAIN MAC LAW HAMILTON. — *Th. Journal of the Amer. Med. Assoc.*,
25 mai 1912, p. 1658.
57. HEVEROCH. — *Verein der Böhmhertz. in draf.*, 3 nov. 1903.
58. VON HOBSTEIN. — *Semaine médicale*, 20 juin 1896.
59. HÜLDMOSEN. — *Zeitsch. f. Heilk.*, 1902, p. 279.
60. HUM, BLUMER et STREETER. — *Albany Med. Journ.*, 1904.
61. INDEMANS. — *Encéphale*, 1907 (Congrès d'Amsterdam).
62. INGELMANN R. S. — *Echo Médical du Nord*, 1906.
63. JOLLY. — *Berlin, Klin. Woch.*, 1895, p. 1 à 33.
64. KAUFMANN. — *Journ. f. Psych. und Neur.*, 1909, Bd XIV, nos 5 et 6 ;
Monatssch. f. Psych., 1906, p. 299 ; *Centralblatt f. die ger. Phys.*, 1906,
p. 593.
65. KETLY. — *Pestes, Méd. Presse*, 1905, p. 1093.
66. KLIPPEL et VILLARET. — *Arch. gén. Méd.*, 1906, n° 7.
67. KOLLIHER. — *Soc. de neurol. et de psych. de Varsovie*, 17 décembre 1910.
68. KOLLARITS. — *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1902, n° 2.
69. KOJEVINKOF. — *Deutsch. z. f. neur.*, 1897.
70. LAIGNEL-LAVASTINE et BOUDON. — *Soc. de neurol.*, 13 mai 1909.
71. LANDOUZY et SEZARY. — *Soc. Neurol.*, 9 mai 1912.
72. LAQUER. — *Centralbl. f. neur.*, 1901, p. 439.
73. LAUNOIS, KLIPPEL et LEREBoullet. — *Soc. nerv. février 1907.*
74. LECLERC et FAVORNAT. — *Revue méd.*, 1905, p. 862.
75. LEREBoullet et BAUDOUIN. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 déc. 1910.
76. LEREBoullet, IZARD et MOUZON. — *Soc. méd. des Hôp.*, 10-11-1920.
77. LEVI (Ettore). — *Wien. Kl. Rundsch*, 1906, n° 14.
78. LIEFMANN. — *Deutsch. z. nerv.*, 1902, vol. XXI, p. 3-4.
79. LINK. — *Deutsch. Zeitsch. of. nervens*, 1903.
80. LONG et WIKI. — *Revue méd. de la Suisse romande*, 20 juillet 1901.
81. DE LORENZI. — *Thèse de Florence*, 1904-05.
82. CHARLES A. MAC KENDIE. — *J. of the Amer. méd. assoc.*, octobre 1914.
83. MANDELBAUM et CELLER. — *The Jorl of the nerv. and ment. descases*,
1908, n° 8.
84. P. MARIE et BOUTTIER. — *Soc. méd. Hop.*, Paris, 30-4-1920.
85. P. MARIE, BOUTTIER et BERTRAND. — *Ann. de méd.* 1921. Tome IX, n° 3.
86. P. MARIE et ROBERT. — *Soc. nev.*, 6 novembre 1913.
87. MARINESCO. — *Semaine médicale*, 1908, p. 421.
88. MARINESCO et MIKULESCO. — *Soc. rom. de nerv. et Psych.*, 8 déc. 1906.

89. MARIO MAZEPRIM. — *Réf. médec.*, 8 août 1914.
90. MARKELOFF. — *Archiv. of Psych.* 1912, f. 2, Bd XLIX et *J. neuropathol. et psych.*, Moscou 1910, p. 175.
91. MARINA. — Volume jubilaire de L. Bianco, Catane, 1913.
92. MASSALONGHO. — *J. Poleclin. sez. prat.*, 22 octobre 1911 — et *Clin. Medica Italiana*, juillet 1902.
93. MAX SCHLAPP et J. WALSH. — *The J. of new. and mental diseases.* Septembre 1910, n° 9.
94. MERLE. — Les épendymites. Thèse Paris, 1910.
95. MENDEL. — *Neurolog. Centralbl.*, 1901, p. 111, 137.
96. DE MONTEL et SOPK. — *Monatsch. of. Ps. und W.*, 1908, p. 7.
97. MONGUZZI. — *Gaz. méd. lombarda.*, 1907, p. 951.
98. MURRI. — *Rev. crit. de cl. méd.*, 1902, n° 41 et suiv.
99. MUSKENS. — *Nederl. Tijdsch. vor Jeneeshe*, 1906, p. 1902.
100. NAZANI. — *Il Policlinico*, 5 mai 1910.
101. NEGRO. — *Rev. neuropatolog.*, septembre 1906 et 1907, n° 2.
102. OPPENHEIM. — *Die myasthenische Paralyse*. Berlin 1901.
103. OSANN. — *Monat. of. Psych. and nerv.*, Bd XIX.
104. OULMONT et BAUDOUIN. — *Soc. neurol.*, avril 1905.
105. PAUL. — *Boston méd. and surg Jnl.*, 2 décembre 1900.
106. PATRICK. — *J. of the Amer. Méd. Assoc.*, 1902, p. 58 et *Jnl of nerv. and ment. diseases*, février 1902.
107. PIC et BLANC-PERDUCET, *Lyon médical*. février 1913.
108. POSEY (William Campbell) *Jl of the Amer. med. Assoc.* p. 1007, 24 septembre 1921.
109. PUTMANN. — *Lancet*, 1907, p. 4.387.
110. RAYMOND. — Clinique des maladies du système nerveux, 4^{me} série, 1900, et 5^{me} série, leq. XIX et XX, 1901. — Etudes de pathol. nerveuse 1910, chez Delarue.
111. RAYMOND ET LEJONNE. — *Rev. nerv.*, juillet 1906, et *Soc. de neurol.* 5 avril 1905.
112. RAYMOND et SICARD — *Soc. neurol.*, 12 janvier 1905.
113. RENÉKÉ. — *Frzeglard cekarski*, 1902, n° 6-9.
114. RENNIE (G. E.). — *review of neur and psych*, 1913.
115. DE RENZI. — *Rev. clin. terap.*, juillet 1907.
116. ROASENDA. — *Rocerche clinica sperimentale sulle miastenie di origine nervosa periferica*. Torino 1908 — et *Annal. de frenvatrio*, juin 1908.
117. ROUSSY et ROSSI. — *Revue neurol.*, 15 février 1911.
118. SALMON. — *Policlinico Ser. méd.* 1907, p. 157.
119. SINKLER. — *Philadelphía méd. Jnl.* 1902, n° 6.
120. SITSÉN. — *Nederl. Tiedsch. v. Geneesh.*, 1906, p. 1917 et 1909 (13 fév.).
121. SICARD et FORESTIER. — *Soc. nerv.*, 1^{er} décembre 1921.
122. SOMERVILLE. — *Hastings, Proceed. of the royal Soc of méd. of London*, janvier 1911, n° 3. — *Laryngol.* Lection du 2 décembre 1910.
123. M. M. SOSSÉDOF. — Thèse de Genève, 1896.

124. SOUQUER et MIGNOT. — *Soc. neurol.*, 4 décembre 1913.
125. A. STCHERBACK. — *Rev. neurologique*, 1909, n° 9.
126. STEINERT — *Deutsch. Arch. fur Kl. méd.*, 1903, p. 146.
127. STERTZ. — *Allg. Zeitsch. f. Psych.* 1909.
128. TERRIEN. — *P. médicale*, 26 novembre 1921. — *L'ophthalmoplégie externe chronique progressive*.
129. TILNEY. — *neurographes* 1, n° 1, 1905 et New-York, 20 mars 1907.
130. TILNEY et H. MITCHELL. — *Smoth, Neurograph.*, 12 janvier 1911, vol. I, n° 3.
131. TOBIAS. — *Neurol. Centralbl.* 1-3, 1912, n° 9.
132. T. TROCELLO. — *Rev. suisse de méd.*, T. XVIII, n° 17, février 1918.
133. VERGER. — *Gaz. hebd. des Sc. méd.*, Bordeaux.
134. CL. VINCENT et A. DELILLE. — *Soc. nerv.*, février 1918.
135. ZAITCHIEK. — *Monats. neurol.* (russe) 1912, liv. II.
136. WODAL et MARINESCO. — *Presse méd.*, 1897.
137. WILKS. — *Guy's Hosp. reports*, 1877, vol. XXV.
138. WIENER. — *Assoc. des méd. alliés de Prague*, 1600-1908 — et *Wiener Kl. Woch.* 1908, p. 1688.

11. *intermittent*